

Peran *Rearrangement* RET/PTC pada Karsinoma Papiler Tiroid

Litta Septina Mahmelia Zaid
Endah Zuraidah
Agnes Stephanie

Departemen Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia
Jakarta

ABSTRAK

Karsinoma papiler tiroid merupakan keganasan tiroid yang sering terjadi baik pada dewasa maupun pada anak. Sekitar 70-85% di antaranya memiliki diferensiasi yang baik. Besar angka harapan hidup 5 tahun sekitar 97,9%. Paparan terhadap radiasi pengion merupakan faktor lingkungan yang paling banyak terdokumentasi sebagai penyebab karsinoma papiler tiroid. Varian karsinoma papiler tiroid sesuai dengan WHO 2017, terbagi menjadi mikro-karsinoma, *encapsulated*, folikuler, *diffuse sclerosing*, *tall cell*, *columnar cell*, *cribriform-morular*, hobnail, karsinoma papiler tiroid dengan fibromatosis/fasciitis seperti stroma, solid/trabekular, onkositik, *spindle cell*, *clear cell* dan *warthin like* karsinoma papiler tiroid. Sebuah *rearrangement* kromosom akibat fusi domain RET tirosin kinase dengan lokus 5' dari berbagai gen lain telah dihubungkan dengan patogenesis karsinoma papiler tiroid. *Rearrangement* tersebut menghasilkan *chimeric oncogens* yang dinamakan RET/PTC. *Rearrangement* RET/PTC dapat mengaktivasi reseptor tirosin kinase (domain intraseluler), kemudian diikuti aktivasi jalur MAPK dan PI3K yang tidak terkontrol sehingga menyebabkan proliferasi dari sel folikuler tiroid dan berkembang menjadi keganasan. RET/PTC1 ditemukan berhubungan dengan gambaran histologi karsinoma papiler tiroid klasik, sedangkan RET/PTC3 lebih sering ditemukan pada karsinoma papiler tiroid varian solid. Metode imunohistokimia dapat digunakan untuk mendeteksi protein H4, hasil ekspresi dari *rearrangement* RET/PTC. Beberapa inhibitor tirosin kinase telah melalui uji preklinis maupun klinis sebagai target terapi untuk menghambat aktivasi RET tirosin kinase.

Kata kunci: karsinoma papiler tiroid, RET/PTC, inhibitor tirosin kinase

PENDAHULUAN

Karsinoma papiler tiroid adalah keganasan tiroid yang sering terjadi baik pada dewasa maupun pada anak. Angka kejadian karsinoma papiler tiroid sekitar 1,5% dari seluruh jumlah kanker yang terjadi pada dewasa, dan 3% dari seluruh jumlah kanker yang terjadi pada anak.¹⁻³ Karsinoma papiler tiroid merupakan tumor ganas epitelial yang menunjukkan diferensiasi sel folikuler dengan gambaran nukleus yang khas.³ Secara makroskopik dapat terlihat sebagai massa solid ireguler, massa kistik atau nodul dalam parenkim tiroid normal.²

Kelenjar tiroid sangat sensitif terhadap efek radiasi pengion. Paparan radiasi pengion yang tidak disengaja maupun paparan medis dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker tiroid.^{2,3} Selain itu, banyak kondisi lain yang dianggap sebagai faktor risiko terjadinya karsinoma papiler tiroid, seperti faktor hormonal, lingkungan dan genetik.^{2,4}

Karsinoma tiroid memiliki beberapa tipe histologi, yaitu karsinoma papiler tiroid (PTC), karsinoma folikuler tiroid (FTC) dan karsinoma anaplastik tiroid (ATC) yang secara embriologis berasal

dari sel folikuler tiroid, serta karsinoma meduler tiroid (MTC) yang secara embriologis berasal dari sel-C parafolikuler tiroid. Karsinoma papiler tiroid merupakan tipe histologi yang paling sering terjadi (80%), diikuti karsinoma folikuler tiroid (10%), karsinoma meduler tiroid (5-7%) dan karsinoma anaplastik tiroid (2-5%).¹

Beberapa penelitian telah dilakukan terkait perubahan genetik yang terlibat dalam patogenesis kanker tiroid. Proto-onkogen *the rearranged during transfection* (RET/PTC), menempati urutan kedua terbanyak (5-35%) setelah mutasi BRAF pada karsinogenesis semua varian karsinoma papiler tiroid.³ Namun peran RET/PTC sebagai penanda prognostik pada karsinoma papiler tiroid masih menjadi kontroversi di antara para peneliti.⁵

Penulisan tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengetahui peran dan patogenesis RET/PTC terhadap perkembangan karsinoma papiler tiroid, dilihat dari aspek biomolekuler serta histopatologi.

Epidemiologi Karsinoma Papiler Tiroid

Karsinoma papiler tiroid merupakan kanker tiroid yang paling sering terjadi dan dikenal juga sebagai adenokarsinoma papiler tiroid.³ Sekitar 70-85% di antaranya memiliki diferensiasi yang baik.⁶ Selama beberapa dekade terakhir, terjadi peningkatan insiden karsinoma papiler tiroid di seluruh dunia, akibat variasi geografis maupun teknik diagnosis yang semakin berkembang.³

Data dari *The American Cancer Society* sekitar 56.870 kasus baru kanker tiroid akan terdiagnosis pada tahun 2017 sebanyak 42.470 kasus di antaranya terjadi pada wanita, 14.400 kasus terjadi pada pria dan 2.010 kasus (1.090 wanita dan 920 pria) akan meninggal akibat kanker tiroid. Insiden tertinggi karsinoma tiroid di seluruh dunia, ditemukan pada wanita ras Cina yang tinggal di Hawaii.⁷ Menurut data dari GLOBOCAN (IARC) tahun 2012, jumlah insiden kanker tiroid di Indonesia lebih banyak terjadi pada wanita dengan angka kejadian sekitar 5,4% dan jumlah kematian sekitar 0,2%.⁸

Data WHO menyebutkan karsinoma papiler tiroid terjadi sebanyak 65% kasus di Irlandia, 86,2% kasus di Amerika dan 93% kasus di Jepang dan Korea. Di Amerika usia rata-rata terkena kanker papiler tiroid adalah 50 tahun, dengan 91% kasus terdiagnosis pada usia 20-74 tahun.³ Sebagian besar karsinoma tiroid yang terjadi pada populasi pediatrik dikategorikan sebagai karsinoma papiler tiroid.⁹

Kejadian karsinoma papiler tiroid pada wanita lebih sering 3-4 kali dibandingkan pada pria.³ Pada wanita, angka kejadian meningkat tajam pada masa awal reproduksi, dengan puncak insiden pada usia 40-49 tahun, sedangkan pada pria puncaknya adalah 60-69 tahun. Onset karsinoma papiler tiroid terjadi lebih awal pada wanita dibandingkan pria, tetapi cenderung lebih agresif pada pria saat diagnosis. Selain itu, pada banyak penelitian membuktikan jenis kelamin pria dikaitkan dengan angka harapan hidup yang lebih rendah dan kematian yang lebih tinggi.¹⁰ Data *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) menunjukkan mortalitas akibat karsinoma papiler tiroid di Amerika Serikat antara tahun 2003 sampai 2012 cenderung stabil. Besar angka harapan hidup 5 tahun sekitar 97,9%.³

Faktor etiologi untuk karsinoma papiler tiroid belum diketahui dengan pasti, berbagai mekanisme atau target seluler dan genetik telah dipelajari dalam perkembangan karsinoma papiler tiroid.¹¹ Beberapa etiologi yang sering dikaitkan dengan karsinoma papiler tiroid yaitu:

Radiasi pengion

Paparan terhadap radiasi pengion merupakan faktor lingkungan yang paling banyak terdokumentasi sebagai penyebab karsinoma papiler tiroid.³ Sekitar 10% individu yang melakukan terapi radiasi pada kepala dan leher, akan mengalami kanker tiroid setelah masa laten selama 5-30 tahun.² Terdapat hubungan yang kuat antara umur paparan radiasi terhadap perkembangan karsinoma papiler tiroid, dampak minimal muncul jika paparan terhadap radiasi pengion terjadi pada usia lebih dari 15 tahun. Paparan radiasi lain dikaitkan dengan karsinoma papiler tiroid yaitu peristiwa nuklir Chernobyl di Belarus dan Ukraina yang terutama menyerang anak-anak.^{10,11} *Rearrangement* RET/PTC ditemukan sekitar 57-87% pada karsinoma papiler tiroid setelah masa laten 5-8 tahun.¹¹

Konsumsi yodium yang berlebihan

Profilaksis yodium pada daerah endemik goiter di Eropa dihubungkan dengan penurunan karsinoma folikuler tiroid dan peningkatan karsinoma papiler tiroid.^{10,11} Studi yang dilakukan di berbagai tempat menunjukkan tiroiditis lebih sering terjadi di daerah cukup yodium daripada di daerah defisiensi yodium, dan insiden meningkat setelah pemberian profilaksis yodium. Peningkatan tiroiditis limfositik dikaitkan dengan

peningkatan insidensi limfoma tiroid primer, dan tiroiditis lebih sering dikaitkan dengan karsinoma papiler tiroid daripada dengan tipe karsinoma tiroid lainnya, tanpa mempertimbangkan asupan yodium.¹²

Sindrom genetik

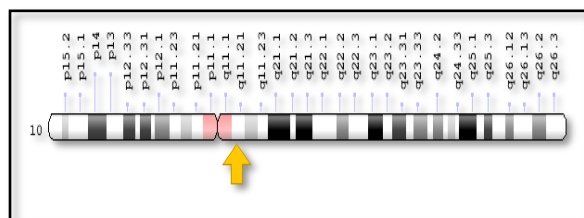
Karsinoma papiler tiroid terjadi sekitar 5% pada sindrom genetik yang jarang seperti poliposis adenomatosa familial (APC), sindrom Gardner (*Gardner syndrome*), dan penyakit Cowden (*Cowden disease*).^{2,11} Menariknya, mayoritas tumor menunjukkan aktivasi RET/PTC1, mengesankan terdapat hubungan antara APC dan RET/PTC pada perkembangan karsinoma papiler familial.¹¹

Faktor risiko lain

Beberapa faktor yang diduga menjadi penyebab karsinoma papiler tiroid yaitu adanya nodul tiroid jinak, faktor reproduksi (penggunaan kontrasepsi oral, menarke yang terlambat dan usia lanjut saat melahirkan anak pertama), obesitas, diabetes, merokok dan konsumsi alkohol. Walaupun hubungan antara faktor-faktor tersebut dengan karsinoma papiler tiroid belum diketahui dengan pasti.³

Proto-Onkogen *RET* (*the rearranged during transfection*)

RET adalah suatu proto-onkogen yang terletak pada lengan panjang kromosom 10 (10q11.21), dibentuk oleh 21 ekson dan ukurannya sekitar 55 kb (Gambar 1).^{1,13-15} Pertama kali diidentifikasi pada tahun 1985 dan merupakan transformasi gen hasil dari rekombinasi antara 2 sekuens DNA *unlinked* yang terjadi selama proses transfeksi, oleh karena itu diberi nama sebagai RET "*rearranged during transfection*".^{1,14}



Gambar 1. Lokasi sitogenetik *RET* 10q11.21, yaitu pada lengan panjang kromosom 10 di posisi 11.21.¹⁵

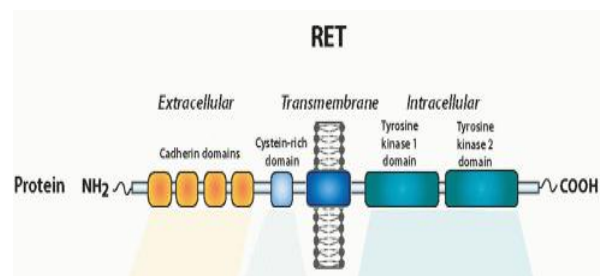
RET akan menghasilkan *chimeric gen* yang mengkodekan sebuah protein (amino-terminal) yang bersatu dengan domain tirosin

kinase transmembran, berfungsi sebagai reseptor tirosin kinase (RTK).^{6,13,16} Reseptor tirosin kinase berperan sebagai subunit dari kompleks multimolekuler yang mengikat 4 ligan berbeda dan mengaktifkan sinyal yang penting untuk perkembangan *glial cell line-derived neurotrophic (GDNF) family*. Istilah RET tetap digunakan untuk menunjukkan *gene coding* protein tirosin kinase yang terfusi pada onkogen.¹⁴

RET sangat penting pada pertumbuhan normal sistem saraf pusat, sistem saraf perifer dan persarafan saluran cerna. RET juga terlibat dalam sistem ekskretorik selama masa embriogenesis, sehingga memainkan peranan penting untuk morfogenesis ginjal dan spermatogenesis.^{1,16,17} Pada epitel tiroid RET tidak dapat terekspresi atau dapat terekspresi dalam jumlah yang sangat kecil, karena pertumbuhan tiroid normal tidak membutuhkan ekspresi RET.¹

RET terbagi menjadi tiga domain, yaitu:

1) domain ekstraseluler terdiri dari 4 *cadherin-like* dan *cystein-rich*, 2) domain transmembran, dan 3) domain sitoplasmik (domain intraseluler) yang mengandung beberapa residu tirosin untuk aktivitas RET tirosin kinase (Gambar 2).^{1,5,19} Masing-masing membentuk sebuah protein isoform yang unik, isoform panjang (RET51), isoform sedang (RET43) dan isoform pendek (RET9) dengan fungsi seluler yang berbeda.^{1,13,18}

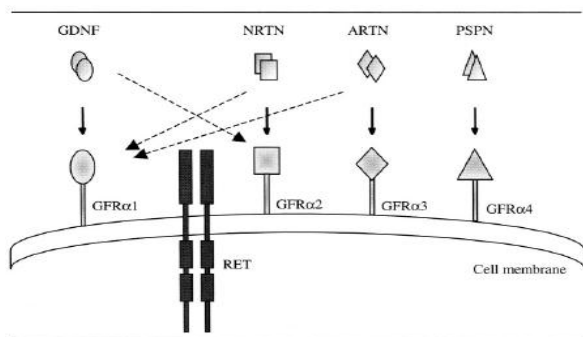


Gambar 2. Reseptor ini terdiri dari domain ekstraseluler dengan adhesi sel yang tergantung kalsium (cadherin) dan daerah yang kaya sistein, domain transmembran, dan domain intraseluler dengan daerah aktivitas tirosin kinase.¹⁹

RET sebagai komponen sinyal sebuah kompleks reseptor multiprotein yang melibatkan 2 kelompok protein yang berbeda, yaitu ligan yang termasuk *glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) family* dan *glycosyl-phosphatidylinositol (GPI)*-koreseptor membrane yang termasuk *GDNF family* reseptor α (GFR α). Empat ligan yang termasuk *GDNF family* yaitu,

glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF), neurturin (NRTN), artemin (ARTN) dan persephin (PSPN).^{1,5,14}

Molekul GFR α tidak terlihat pada domain interseluler tetapi menempel pada membrane sel via *glycosyl-phosphatidylinositol* (GPI) linkage. Ligan GDNF, NRTN, ARTN dan PSPN menggunakan GFR α 1, GFR α 2, GFR α 3 dan GFR α 4 sebagai reseptor (Gambar 3).¹⁴

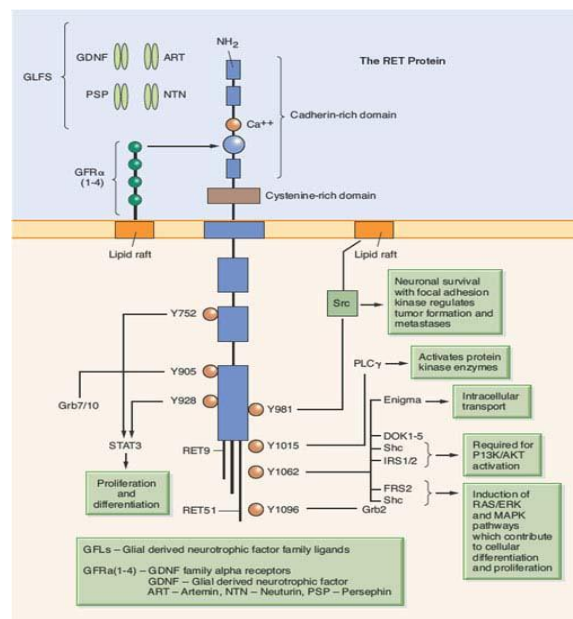


Gambar 3. Ligan GDNF family dan reseptornya. Homodimerik GDNF family mengaktifkan RET tirosin kinase transmembran dengan ikatan afinitas tinggi terhadap reseptor GPI-linked GFR α . Ikatan kompleks ligan-GFR α mencetuskan homodimerisasi, fosforilasi dan *signaling* intaseluler. Garis lengkap mewakili yang ikatan fungsional sering terjadi; garis putus-putus mungkin tidak signifikan secara *in vivo*.¹⁴

Sinyal yang ditransmisikan via fosforilasi tirosin pada domain intraseluler akan mengaktifkan RET dan menstimulasi berbagai jalur seluler yang terlibat pada pertumbuhan, proliferasi, pertahanan dan diferensiasi sel. Jalur-jalur tersebut termasuk RAS/*extracellular signal-regulates kinase* (ERK), *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K)/AKT, p38 *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan *c-Jun N-terminal kinase* (JNK).^{5,14}

Domain intraseluler RET memiliki 14 residu tirosin pada isoform panjang dan 12 residu tirosin pada isoform pendek, serta 2 residu pada ujung karboksi terminal (C-terminus). Interaksi antara RET dengan sejumlah target *downstream* telah diidentifikasi. Residu tirosin yang terfosforilasi Tyr905, Tyr1015 dan Tyr1096 pada akhir isoform panjang, teridentifikasi sebagai *docking sites* untuk protein GRB7/GRB10, Phospholipase-CY dan GRB2/SOS. Tyr1062 merupakan *multi-docking sites* yang berinteraksi dengan sejumlah molekul transduksi seperti, SHC/GAB1/2, FRS2/SNT, IRS1/2, DOK protein, ENIGMA dan

PKC α yang dimediasi oleh ikatan domain phosphotyrosine PTB atau SH2 (Gambar 4).^{14,17,18}

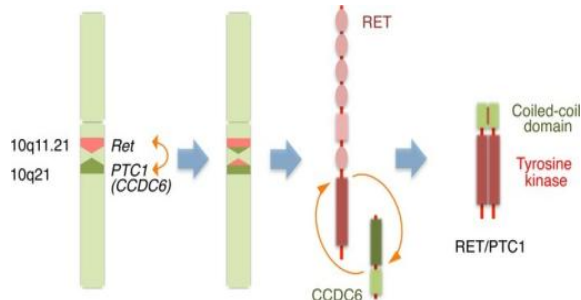


Gambar 4. Struktur protein dan jalur sinyal RET, menampilkan *docking site* dan jalur target.¹⁸

Rearrangement RET/PTC pada Karsinoma Papiler Tiroid

Pada tahun 1987, Fusco menganalisis DNA yang diekstraksi dari 5 karsinoma papiler tiroid dan 2 yang bermetastasis ke kelenjar getah bening. Hasil observasi tersebut berupa sebuah *rearrangement* kromosom akibat fusi domain RET tirosin kinase dengan lokus 5' dari berbagai gen lain.¹⁹ Pada tahun 1990, Grieco melaporkan bahwa beberapa karsinoma papiler tiroid disebabkan karena transformasi onkogen, akibat *rearrangement* sekuen amino terminal domain RET tirosin kinase.¹⁸

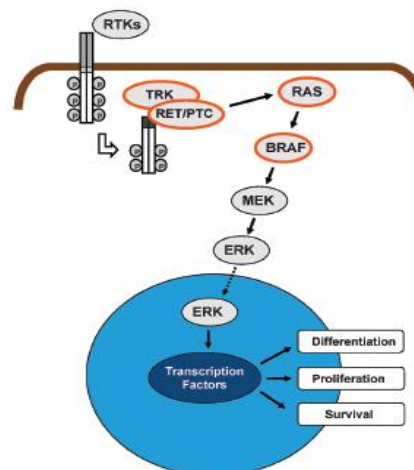
Rearrangement yang menyebabkan fusi domain RET tirosin kinase terhadap lokus 5' gen mitra tersebut menghasilkan *chimeric oncogen* yang dinamakan RET/PTC.^{13,18} Gen lain yang berperan sebagai mitra yaitu gen H4 (CCD6) pada RET/PTC1, R1 α (PRKAR1A) pada RET/PTC2, RFG (NCOA4) pada RET/PTC3, dan RFG5 (GOLGA5) pada RET/PTC5 (Gambar 5). Sehingga pada akhirnya *rearrangement* RET/PTC lain dapat diidentifikasi (Tabel 1).⁵



Gambar 5. Representasi skematik *rearrangements* RET/PTC. Inversi parasentrik kromosom 10 mengawali fusi gen RET domain tirosin kinase dan regio amino terminal gen CCDC6. Protein fusi diaktifkan melalui formasi dimers yang dimediasi oleh domain *coiled-coil* protein CCDC6.²⁰

Fusi domain RET tirosin kinase terhadap gen mitranya pada *rearrangement* RET/PTC dapat mengaktifkan reseptor tirosin kinase (domain intraseluler), kemudian diikuti aktivasi jalur MAPK dan PI3K yang tidak terkontrol sehingga menyebabkan proliferasi dari sel folikuler tirod dan berkembang menjadi keganasan (Gambar 6). Mekanisme tersebut sudah dibuktikan dalam percobaan *in vitro* dan *in vivo*.⁵

Karsinoma papiler tirod dengan *rearrangement* RET/PTC biasanya ditemukan pada usia muda, dengan tingkat metastasis kelejar getah bening yang tinggi, gambaran histologi berupa gambaran karsinoma papiler tirod klasik dengan stadium yang rendah, terutama pada *rearrangement* RET/PTC1. Pada karsinoma papiler tirod yang diinduksi radiasi pengion (pasca Chernobyl), RET/PTC1 ditemukan berhubungan dengan gambaran histologi karsinoma papiler tirod klasik, sedangkan RET/PTC3 lebih sering ditemukan pada karsinoma papiler tirod varian solid.²¹



Gambar 6. Semua mutasi yang sering ditemukan pada karsinoma papiler tirod mampu mengaktifkan jalur sinyal MAPK. Jalur ini mempropagasi sinyal dari reseptor tirosin kinase (RTKs) membran sel ke nukleus melalui protein adaptor dan kinase intra sitoplasma termasuk RAS, RAF (terutama BRAF pada sel folikuler tirod), MEK dan ERK. Translokasi *ERK* ke nukleus diaktifkan dan meregulasi transkripsi gen melibatkan diferensiasi sel, proliferasi dan survival. Pada kanker tirod, aktifasi jalur ini terjadi disebabkan oleh mutasi titik RAS dan BRAF atau sebagai hasil dari *rearrangement* RET/PTC dan TRK, masing-masing melibatkan gen RET dan NTRK1.²²

Radiasi pengion merupakan faktor risiko utama terjadinya *rearrangement* RET/PTC pada karsinoma papiler tirod didasarkan pada bukti bahwa prevalensi karsinoma papiler tirod yang diinduksi radiasi lebih tinggi dibandingkan karsinoma papiler tirod sporadik. Perkembangan tumor tergantung pada jumlah dosis radiasi pengion yang diserap. *Rearrangement* kromosom RET/PTC1 dan RET/PTC3 dapat diinduksi dengan radiasi secara *in vitro* pada sel tirod normal. *Spatial proximity* pada lokus yang terlibat *rearrangement* RET/PTC memproyeksikan *misjoining* (kesalahan penggabungan) sebagai konsekuensi *double-stranded* DNA *breaks* akibat paparan terhadap radiasi pengion. Diketahui semakin tinggi jumlah sel dengan *spatial proximity* pada lokus yang terlibat *rearrangement* kromosom (RET, BRAF dan TRK) maka semakin tinggi prevalensi *rearrangement* yang terjadi.⁵

Tabel 1. *Rearrangement* RET/PTC pada kanker yang terjadi di manusia⁵

Tipe RET/PTC	Gen Mitra	Jenis Tumor	Penelitian
RET/PTC 1	CCD6	PTC, NSCLC, CRC	Grieco <i>et al.</i> (1990) ¹
RET/PTC 2	PRKAR1A	PTC	Bongarzone <i>et al.</i> (1993)
RET/PTC 3	NCOA4	PTC, NSCLC, CRC	Santoro <i>et al.</i> (1994)
RET/PTC 4	NCOA4	PTC	Fugazzola <i>et al.</i> (1996)
RET/PTC 5	GOLGA5	PTC	Klugbauer <i>et al.</i> (1998)
RET/PTC 6	TRIM24	PTC	Klugbauer <i>et al.</i> (1999)
RET/PTC 7	TRIM33	PTC, NSCLC	Klugbauer <i>et al.</i> (1999)
ELKS-RET	ELKS	PTC	Nakata <i>et al.</i> (1999)
RET/PTC 8	KTN1	PTC	Salassidis <i>et al.</i> (2000)
RET/PTC 9	RFG9	PTC	Klugbauer <i>et al.</i> (2000)
PCM1-RET	PCM1	PTC	Corvi <i>et al.</i> (2000)
ΔRFP-RET	TRIM27	PTC	Saenko <i>et al.</i> (2003)
HOOK3-RET	HOOK3	PTC	Ciampi <i>et al.</i> (2007)
ERC1-RET	ERC1	PTC	Cancer Genome Atlas (2014)
AKAP13-RET	AKAP13	PTC	Cancer Genome Atlas (2014)
TBL1XR1-RET	TBL1XR1	PTC	Cancer Genome Atlas (2014)
FKBP-RET	FKBP	PTC	Cancer Genome Atlas (2014)
SPECC1L-RET	SPECC1L	PTC	Cancer Genome Atlas (2014)
RET-ANK3	ANK3	PTC	Cancer Genome Atlas (2014)
ACBD5/RET	ACBD5	PTC	Hamatani <i>et al.</i> (2014)
MYH13-RET	MYH13	MTC	Grubbs <i>et al.</i> (2015)
KIF5B-RET	KIF5B	NSCLC	Kohno <i>et al.</i> (2012)
CUX1-RET	CUX1	NSCLC	Lira <i>et al.</i> (2014)
KIAA1468-RET	KIAA1468	NSCLC	Nakaoku <i>et al.</i> (2014)
BCR-RET	BCR	CMML	Ballerini <i>et al.</i> (2012)
FGROP1-RET	FGROP1	CMML	Ballerini <i>et al.</i> (2012)

CMML, *chronic myelomonocytic leukemia*; CRC, *colorectal cancer*; NSCLC, *non small cell lung cancer*; PTC, *papillary thyroid carcinoma*; MTC, *medullary thyroid carcinoma*

Rearrangement RET/PTC juga lebih sering ditemukan pada anak dibandingkan pada dewasa baik dengan riwayat terkena paparan radiasi pengion ataupun tanpa riwayat radiasi pengion. Satu hipotesis mengatakan bahwa penyebabnya terkait dengan tingginya tingkat proliferasi sel folikuler tiroid pada anak, yang menyebabkan anak lebih rentan terhadap kerusakan DNA dibandingkan dengan orang dewasa.⁵

Penelitian lain juga menyebutkan bahwa terjadinya *rearrangement* mungkin akibat terdapat regio fragil/rapuh pada lokus tertentu dimana mutagen (radiasi/kimiawi) lebih cenderung menginduksi *rearrangement* pada lokus tersebut. Sebagai contoh, regio fragil/rapuh pada lokus RET dan CCD6 (RET/PTC1), jika terjadi induksi secara kimiawi pada regio fragil tersebut, maka mampu menginduksi terjadinya *rearrangement*. Beberapa faktor lain (seperti hipoksia, kafein dan ethanol) mampu menginduksi fragilitas kromosom, sehingga faktor-faktor tersebut dapat menjelaskan *rearrangement* RET/PTC pada karsinoma papiler tiroid yang tidak berhubungan dengan paparan radiasi. Secara teori tingginya H₂O₂ akibat peningkatan radikal bebas dan semua substansi yang menghasilkan radikal bebas, dapat menginduksi *rearrangement* RET/PTC.⁵

Karsinoma Papiler Tiroid

Karsinoma papiler tiroid dapat tumbuh baik di lobus maupun isthmus kelenjar tiroid. Bermanifestasi klinis sebagai massa tiroid yang asimtomatik (tidak nyeri) dengan atau tanpa pembesaran kelenjar getah bening (servikal). Pada pemeriksaan fisik biasanya didapatkan massa keras, ukuran rata-rata <5 cm, terfiksir ke jaringan sekitarnya dan mengikuti gerakan menelan.² Suara serak dan disfagia terjadi pada sekitar 20% kasus, akibat rangsangan berulang terhadap saraf laringeal yang menyebabkan paralisis pita suara atau karena kompresi trakea.^{2,3}

Meskipun karakteristik karsinoma papiler tiroid berdiferensiasi baik, namun dapat memiliki sifat invasi minimal. Tumor dapat menyebar dengan mudah ke organ lain dan cenderung menginvasi kelenjar getah bening dibandingkan pembuluh darah.² Sekitar 20% kasus, karsinoma papiler tiroid merupakan massa multifokal, tetapi sering terpisah dari tumor primernya dan menyebar intraglandular via kelenjar limfe, metastasis ke kelenjar getah bening regional, di area lateral atau garis tengah tubuh (kelenjar getah bening level VI dan VII), paling banyak muncul pada karsinoma papiler tiroid yang berasal pada lobus ipsilateral.

Penyebaran melalui pembuluh darah jarang tetapi jika ada dapat melibatkan paru.³

Tes fungsi tiroid memiliki utilitas terbatas untuk diagnosis, disebabkan karena banyak pasien dengan karsinoma papiler tiroid memiliki fungsi tiroid normal.^{2,3} Jika memungkinkan, setiap pasien yang memiliki riwayat keluarga karsinoma papiler tiroid harus dilakukan penilaian ekspresi RET proto-onkogen karena karsinoma papiler tiroid berhubungan kuat dengan *rearrangement* RET tertentu. FNA (*Fine Needle Aspiration*) dianggap sebagai prosedur diagnostik lini pertama terbaik untuk nodul pada tiroid.²

Pada pemeriksaan radiologi, karsinoma papiler tiroid terlihat sebagai *cold nodules* (hipofungsi), tetapi kadang terlihat sebagai *hot nodules* (hiperfungsi). Pemeriksaan *ultrasound* merupakan modalitas pemeriksaan yang terpilih untuk karsinoma papiler tiroid, tidak invasif, tidak mahal dan paling sensitif untuk menentukan diameter nodul tiroid.^{2,3} Gambaran sonografi karsinoma papiler tiroid berupa nodul padat hipoekoik atau isoeikoik dengan batas ireguler atau batas tidak tegas, mikrokalsifikasi, *taller-than-wide shape* dan vaskularisasi interna yang tidak terorganisasi.³ Radiografi toraks, *computed tomography* (CT), dan *magnetic resonance imaging* (MRI) biasanya tidak digunakan dalam pemeriksaan awal nodul tiroid. Modalitas pencitraan tersebut diperlukan untuk menilai ekstensi ekstraintiroid, evaluasi massa substernal, deteksi rekurensi tumor dan memperbaiki ketepatan diagnosis pada *iodine negative differentiated thyroid carcinoma*.^{2,3}

Secara makroskopik, karsinoma papiler tiroid merupakan neoplasma invasif dengan batas yang tidak tegas, konsistensi keras dan permukaan putih granular, dapat terlihat kalsifikasi, ukuran bervariasi mulai dari diameter 2-3 cm.³

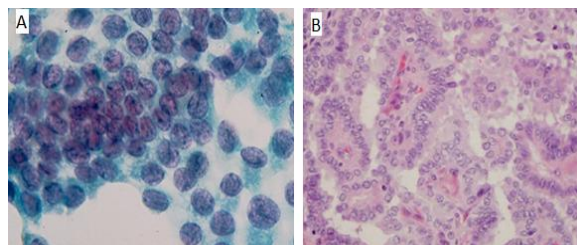
Secara mikroskopik terdapat dua gambaran khas dari karsinoma papiler tiroid klasik, yaitu gambaran perubahan nukleus dengan atau tanpa gambaran papiler. Papiler terdiri dari papila fibrovaskuler sentral yang dilapisi oleh lapisan epitel neoplastik. Papiler dapat panjang, lurus atau terpendam (*arborizing*). Tersusun secara paralel, teratur, pendek atau padat. Ketebalan dan komposisi papil bervariasi. Papil biasanya terbentuk dari jaringan ikat longgar dengan beragam ukuran pembuluh darah. Namun sangat jarang tumor hanya terdiri dari papila saja, karena pada banyak kasus papila

dapat diselingi folikel tumor dengan gambaran nukleus yang sama.³

Nukleus sel pada karsinoma papiler tiroid menunjukkan sekumpulan gambaran abnormalitas yang dapat dinilai berdasarkan tiga kategori: (1) perubahan pada ukuran dan bentuk (nukleus membesar, tumpang tindih dan elongasi), (2) iregularitas dari membran (kontur tidak teratur, *grooves* dan pseudoinklusi) serta (3) karakteristik kromatin (*clearing* dengan margin/*glassy nuclei*).³ Cara terbaik untuk melihat perubahan ukuran dan bentuk nukleus yaitu dengan membandingkan nukleus pada tepi tumor dengan jaringan tiroid normal sekitarnya. Nukleus karsinoma papiler tiroid memiliki kontur yang sangat ireguler dengan pseudoinklusi atau *grooves* yang menonjol.³

Sitoplasma pada gambaran karsinoma papiler tiroid umumnya eosinofilik. Mitosis jarang atau tidak ditemukan pada karsinoma papiler tiroid klasik. Struktur klasik yang berkaitan dengan karsinoma papiler tiroid adalah *psammoma bodies*, berupa lingkaran konsentris kalsifikasi dengan laminasi konsentris.³

Karsinoma papiler tiroid memiliki gambaran sitologi dan histologi yang sesuai, meliputi nukleus yang besar, nukleolus kecil, *nuclear grooves*, pseudoinklusi nukleus dan *ground glass appearance*.^{1,20} Pada histologi dapat ditemukan gambaran bentuk papiler, terdiri dari 1 atau 2 lapisan sel kanker yang relatif eosinofilik mengelilingi nukleus fibro-vaskular (Gambar 7).⁴ Koloid, bentuk penyimpanan hormon tiroid, umumnya kurang terlihat jelas dan *psammoma bodies* yang terkalsifikasi serta kondensasi fibrotik mengindikasikan terdapat infark papiler, dapat diamati pada 80% spesimen histologi.¹



Gambar 7. (A) Sitologi karsinoma papiler tiroid, sel-sel tumor dengan kelompok nukleus dan beberapa sel menunjukkan *nuclear grooves* (Papanicolaou stain, x 400).²⁰ (B) Histologi karsinoma papiler tiroid menunjukkan struktur papiler fibrovaskuler dan pembesaran nukleus dengan *ground glass appearance*.⁴

Varian karsinoma papiler tiroid sesuai dengan *World Health Organization* (WHO) 2017, terbagi menjadi: mikrokarsinoma, *encapsulated*, folikuler, *diffuse sclerosing*, *tall cell*, *columnar cell*, *cribriform-morular*, hobnail, karsinoma papiler tiroid dengan fibromatosis/fasciitis seperti stroma, solid/trabekular, onkositik, *spindle cell*, *clear cell* dan *warthin like* karsinoma papiler tiroid (Tabel.2 dan Gambar 8).³

Mikrokarsinoma papiler tiroid, sering disebut juga sebagai *occult sclerosing carcinoma* atau *occult papillary carcinoma*. Pada pemeriksaan mikroskopik tampak bentuk tumor irregular, menyerupai jaringan ikat. Bagian neoplastik berada di perifer dan bagian lain berada ditengah. Beberapa tumor secara keseluruhan diselubungi kapsul jaringan ikat tebal yang dapat mengalami kalsifikasi fokal. Karakteristik lain pada karsinoma papiler tiroid (perubahan nukleus tipikal, fibrosis dan *psammoma bodies*) dapat ditemukan.³

Karsinoma papiler tiroid varian *encapsulated* secara keseluruhan dikelilingi oleh kapsul jaringan ikat dapat intak atau infiltrasi fokal dari pertumbuhan tumor. Metastasis kelenjar getah bening regional dapat terjadi sedangkan metastasis lewat darah jarang terjadi.³

Karsinoma papiler tiroid varian folikuler, memiliki bentuk pertumbuhan folikuler yang sesuai. Terdapat 2 sub tipe utama: infiltratif (paling sering, dengan gambaran karsinoma papiler tiroid klasik) dan *encapsulated* dengan invasi. Gambaran terpenting yaitu nukleus lapisan sel folikel tiroid mempunyai gambaran karsinoma papiler tiroid klasik. Koloid dalam folikel neoplasma memiliki kualitas yang kuat dan homogen eosinofilik.³

Gambaran karsinoma papiler tiroid varian folikuler yang tidak umum yaitu folikel neoplasma berdilatasi secara kistik, menstimulasi hiperplasia nodular (varian makro-folikuler), sebagian kecil kasus folikel neoplasma tersebar pada dasar folikel normal (dinamakan *sprinkling sign*) dan pada kasus yang sangat jarang, secara difus tumor melibatkan seluruh kelenjar tiroid tanpa nodul yang terlihat jelas

pada makroskopik (variasi difus atau folikel multinoduler).³

Karsinoma papiler tiroid varian *diffuse sclerosing* paling sering terjadi pada wanita, pada dekade dua atau tiga kehidupan. Secara mikroskopik, terdapat keterlibatan difus dari satu lobus atau seluruh kelenjar, dengan karakteristik sklerosis padat, beberapa *psammoma bodies* dan didasari tiroiditis limfositik kronik.³

Karsinoma papiler tiroid varian *tall cell* secara definisi terdiri dari sel dengan panjang 2-3 kali dari lebar sel dan memiliki sitoplasma eosinofilik berlimpah (*oncocyctic-like*). Gambaran nukleus sesuai karsinoma papiler tiroid dan pseudoinklusi nukleus mudah ditemukan. Karena area *tall-cells* sering ditemukan pada karsinoma papiler tiroid konvensional, maka *tall cells* harus berjumlah $\geq 30\%$ dari keseluruhan sel tumor untuk dikatakan sebagai karsinoma papiler tiroid varian *tall-cell*.³

Karsinoma papiler tiroid varian *columnar cell* memiliki pseudostratifikasi yang menonjol dengan nukleus tidak terlalu mirip dengan gambaran nukleus khas karsinoma papiler tiroid. Merupakan neoplasma hiperseluler menunjukkan papilla tipis atau *glandular-like* dibatasi epitel pseudostratifikasi.³

Karsinoma papiler tiroid varian *cribriform-morular* dapat terjadi sebagai karsinoma papiler tiroid sporadik atau sebagai manifestasi dari *familial adenomatous polyposis*. Sering terjadi pada wanita. Tumor biasanya *encapsulated* dan menunjukkan kombinasi gambaran kribriiform, folikuler, papiler, trabekular, dan solid dengan struktur squamoid bulat disebut *morules*. Invasi kapsular dan vaskular sering terjadi. Papila dibatasi sel kolumnar dan tidak terdapat koloid intraluminal. Nukleus dapat berupa *nuclear grooves* atau pseudoinklusi.³

Karsinoma papiler tiroid varian Hobnail terdiri dari kelompok papiler dan struktur mikropapiler yang dilapisi sel folikuler dengan sitoplasma eosinofilik dan nukleolus yang jelas, dapat menurunkan rasio nukleus:sitoplasma dan adhesi seluler. Kadang ditemukan *psammoma bodies* dengan nekrosis, mitosis, invasi angio-limfatik dan ekstensi ektratiroid.³

Tabel 2. Varian Karsinoma Papiler Tiroid (KPT)^{3,24}

Varian KPT	Prevalensi	Karakteristik Tumor	Molekuler	Prognosis
Mikro-karsinoma	5,6-35,6%, Insidental	Diameter tumor ≤ 1cm	Mutasi <i>BRAF</i>	93% baik, mutasi <i>BRAF</i> buruk
<i>Encapsulated</i>	10%	Dikelilingi kapsul fibrosa	-	100% baik
Folikuler	20-30%	Folikel dengan nukleus sesuai karsinoma papiler tiroid	Mutasi <i>RAS</i> , <i>Rearrangement RET/PTC</i>	Baik sesuai karsinoma papiler tiroid
<i>Diffuse sclerosing</i>	Jarang	Pembesaran difus kelenjar tiroid dengan sclerosis padat	<i>Rearrangement RET/PTC</i>	Angka kesintasan pendek
<i>Tall cell</i>	4-10%	<i>Tall cell</i> ditemukan ≥30% dari seluruh sel tumor	<i>Rearrangement RET/PTC</i> , mutasi <i>BRAF</i> dan <i>TERT</i>	Kurang baik, metastasis ekstraintiroid
<i>Columnar cell</i>	0,2%	Sel kolumnar dengan pseudostratifikasi prominen	Mutasi <i>BRAF</i>	Kurang baik jika ada keterlibatan ekstraintiroid
<i>Cribriform-morular</i>	0,2%	Kombinasi kribriform, folikuler, papiler, trabekular, solid dan struktur squamoid bulat (<i>morules</i>)	<i>Rearrangement RET/PTC</i>	Baik sesuai karsinoma papiler tiroid
Hobnail	< 1%	Gambaran sel Hobnail	Mutasi <i>BRAF</i> dan <i>TP53</i>	Rekuren dan metastasis ke kelenjar getah bening dan organ jauh
KPT dengan fibromatosis	Sangat jarang	Reaksi stroma yang berlebihan	Mutasi <i>BRAF</i>	Baik sesuai karsinoma papiler tiroid
Solid/ trabekular	3%	Gambaran solid dengan sitologi papiler	<i>Rearrangement RET/PTC</i> pada anak	Agresif, prognosis buruk pada dewasa
Onkositik	10%	Sitoplasma onkositik dengan gambaran nukleus sesuai karsinoma papiler tiroid	Mutasi <i>BRAF</i> dan <i>Rearrangement RET/PTC</i>	Baik sesuai karsinoma papiler tiroid
<i>Spindle cell</i>	Jarang	Metaplasia sel <i>spindle</i>	-	-
<i>Clear cell</i>	Jarang	Sitoplasma jernih dengan gambaran nukleus karsinoma papiler tiroid	-	Baik sesuai karsinoma papiler tiroid
<i>Warthin like</i> KPT	Jarang	Histologi mirip tumor Warthin kelenjar parotis	Mutasi <i>BRAF</i>	Baik sesuai karsinoma papiler tiroid

Karsinoma papiler tiroid dengan fibromatosis/*fasciitis-like stroma* memiliki karakter tumor menyerupai fasciitis, fibromatosis, dan proses myofibroblastik proliferasi. Karsinoma papiler tiroid varian solid/trabekular. Sering terlihat pada tumor pediatrik. Kata solid digunakan saat semua atau hampir semua tumor tidak memiliki variasi lain, hanya solid, trabekular atau insular.³

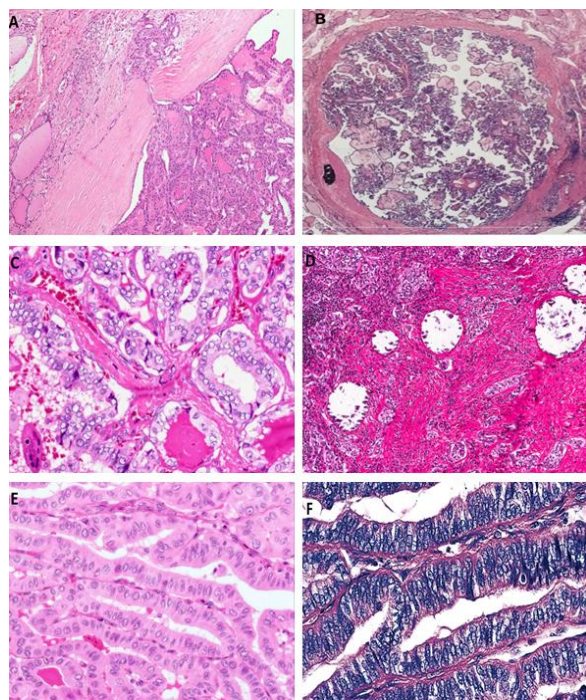
Karsinoma papiler tiroid varian onkositik biasanya *encapsulated* tetapi invasif dan secara sitologi dapat terlihat sel onkositik. Karsinoma papiler tiroid varian *spindle cell* menunjukkan metaplasia sel *spindle*. Karsinoma papiler tiroid varian *clear cell* sangat jarang dan terkombinasi dengan sel onkositik. Karsinoma papiler tiroid varian *Warthin like* memiliki batas tegas dan jarang berkapsul, gambaran histologi mirip tumor Warthin pada kelenjar saliva.³

Pembedahan merupakan terapi definitif pada karsinoma papiler tiroid. Sekitar 4-6 minggu setelah operasi pengangkatan tiroid,

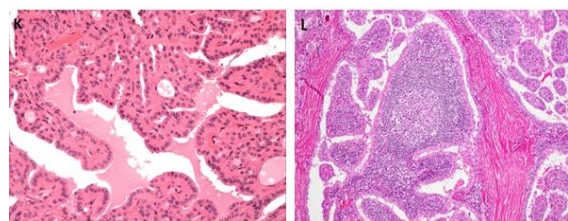
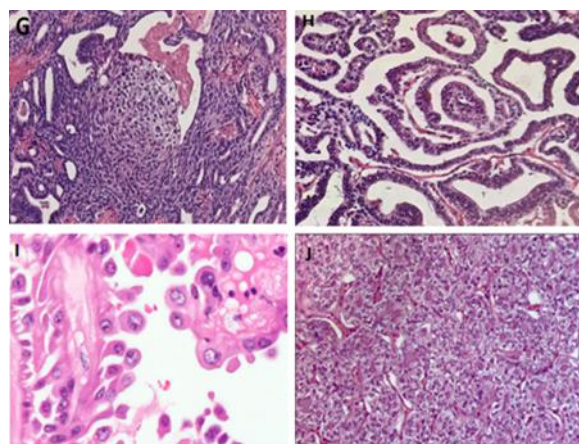
pasien diberikan terapi radioiodine untuk mendeteksi dan menghancurkan setiap metastasis dan jaringan sisa tiroid. Radioterapi eksternal digunakan sebagai terapi *adjuvant* pada pasien >45 tahun dengan karsinoma papiler tiroid invasif lokal. Terjadi perbaikan angka harapan hidup 10 tahun pada terapi *adjuvant* tersebut. Jika dilakukan tiroidektomi total, pasien memerlukan terapi penggantian hormon tiroid seumur hidup dengan levothyroxine 2,5-3,5 mcg/kg/hari.²

Karsinoma papiler tiroid cenderung indolen dan memiliki prognosis yang baik, angka harapan hidup 5 tahun 96%, angka harapan hidup 10 tahun 93% dan angka harapan hidup 20 tahun > 20 tahun. Pada banyak kasus, angka kematian karsinoma papiler tiroid sekitar 1-6,5%. Faktor risiko terkait prognosis karsinoma papiler tiroid termasuk usia pasien saat diagnosis dengan peningkatan angka kematian pada pasien >40-45 tahun, ukuran tumor meningkatkan risiko kematian pada ukuran >3-4 cm.

Selain itu stadium dan ekstensi ekstratiroid dapat menjadi indikator prognosis.³



Gambar 8. A. KPT mikrokarsinoma, sel kanker berpenetrasi melalui kapsul fibrosis; B. KPT *encapsulated*, kapsul terbentuk dengan baik dengan gambaran papiler; C. KPT folikuler, tumor dengan pola folikuler dilapisi oleh sel dengan gambaran *ground glass*; D. KPT *Diffuse sclerosing*, *psammoma bodies* pada daerah sklerotik, infiltrasi stroma difus dan invasi limfatik multipel; E. KPT *tall cell*, epitel dua kali lebih tinggi dibandingkan lebar-nya, sitoplasma eosinofilik, batas sel jelas; F. KPT *Collumnar cell*, papilla tipis tersusun sejajar *pseudostratified arrays*.^{3,24}



Gambar 8. G-H. KPT *Cribriform-morular*, pembentukan morula; I KPT *Hobnail*, sel hobnail dengan nukleus di apeks dan permukaan apeks menonjol; J. KPT *Solid/trabecular*, sel tumor tidak termasuk varian lain, bentuk solid, trabekular atau *nested*; K. KPT onkositik; L. KPT *Warthin-like*, folikel limfoid dengan sentrum germinativum.^{3,24}

Beberapa sistem skoring prognostik diusulkan untuk menilai risiko karsinoma papiler tiroid, sistem tersebut di antaranya sistem AMES (usia pasien, metastasis jauh, tingkat dan ukuran tumor), sistem AGES (usia pasien, grading histologi, tingkat dan ukuran tumor) dan sistem MACIS (metastasis, usia pasien, kelengkapan reseksi, invasi lokal, ukuran tumor).³

Diagnosis *Rearrangement* RET/PTC pada Karsinoma Papiler Tiroid

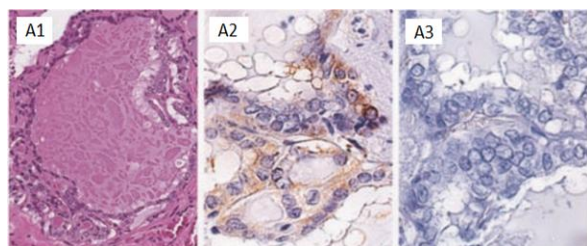
Pemeriksaan terhadap *rearrangement* RET/PTC dapat meningkatkan kemampuan untuk mendiagnosis karsinoma papiler tiroid, terutama pada lesi *borderline* atau untuk evaluasi pre-operatif.¹² Pemilihan metode deteksi untuk RET/PTC tergantung sampel yang tersedia. Ketika sampel jaringan tumor *snapfrozen*, segar atau berupa FNA, maka pemeriksaan dapat dilakukan dengan *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) dengan metode konvensional atau *real time*, sedangkan pada sediaan blok paraffin dapat digunakan teknik imunohistokimia.^{22,25}

Pemeriksaan imunohistokimia RET terbukti bermanfaat dalam penilaian nodul tiroid dengan gambaran karsinoma papiler tiroid yang tidak jelas atau fokal, 50% kasus menunjukkan hasil pewarnaan yang positif.^{13,14} Pendeteksian protein *RET* dengan imunohistokimia juga telah dilaporkan pada kasus *Hyalinizing Trabecular Adenoma* (HTA) yang mempunyai morfologi mirip karsinoma papiler tiroid.¹⁴

Pada sampel FNA dari tiroid, deteksi *rearrangement* RET/PTC dapat meningkatkan diagnosis pre-operatif terhadap nodul tiroid, khususnya pada sampel sitologi yang tidak jelas atau jumlah sel untuk pemeriksaan sitologi tidak adekuat. Pada 2 penelitian prospektif, sejumlah

16 nodul tiroid positif terhadap RET/PTC ditemukan pada karsinoma papiler tiroid setelah operasi dan sebagian besar nodul tersebut tidak dapat didiagnosis dengan pemeriksaan sitologi.²²

Pada *rearrangement* RET/PTC, terbentuk protein H4 yang merupakan domain dimerisasi *lucine zipper* yang terfusi ke amino-terminal domain RET tirosin kinase.¹⁶ Antibodi terhadap RET, secara langsung akan menyerang protein yang dihasilkan oleh *rearrangement* RET/PTC pada *carboxy terminus* (C-terminus).^{16,25,26} Oleh karena itu metode imunohistokimia dapat mendeteksi ekspresi *rearrangement* RET/PTC (Gambar 9). Antibodi yang digunakan berupa antibodi IgG poliklonal dari kelinci yang dinamakan antibodi *ret*.^{25,26} Meskipun RT-PCR untuk *rearrangement* RET/PTC lebih sensitif tetapi pemeriksaan imunohistokimia lebih praktis untuk mengidentifikasi karsinoma papiler tiroid akibat *rearrangement* RET/PTC.¹³



Gambar 9. A1. Gambaran histologi karsinoma papiler tiroid; A2. Sel dengan perubahan khas karsinoma papiler tiroid positif pada pulasan imunohistokimia dengan antibodi *ret*; A3. Kontrol negatif antibodi *ret*.²⁵

Target Terapi RET/PTC pada Karsinoma Papiler Tiroid

Sejumlah inhibitor RET tirosin kinase sedang menjalani tahap uji klinis untuk dievaluasi efektifitasnya terhadap pengobatan karsinoma papiler tiroid. Mekanisme molekul inhibitor RET tirosin kinase bekerja berdasarkan prinsip menghambat ikatan ATP yang menyebabkan gangguan aktivitas fosforilasi, menghambat transduksi sinyal dan mencegah aktivasi jalur sinyal intraseluler yang berhubungan dengan pertumbuhan tumor dan angiogenesis.²⁷

Beberapa inhibitor tirosin kinase telah diteliti secara preklinis dan klinis sebagai target terapi untuk menghambat aktivasi RET kinase. ZD6474, inhibitor reseptor tirosin kinase dengan berat molekul rendah, diberikan secara oral, dianggap menjadi inhibitor poten VEGFR-2 dan secara efektif juga memblok RET tirosin kinase. ZD6474 telah dibuktikan dapat menghambat fosforilasi dan *signaling* RET/PTC3 secara *in vitro*, menginduksi terhentinya pertumbuhan sel karsinoma papiler tiroid pada manusia dan mencegah pertumbuhan RET/PTC3-*transformed* fibroblast pada tikus. Sebuah inhibitor multikinase, SU12248 (*sunitinib*) telah terbukti dapat menghambat *signaling* RET/PTC secara efektif pada model eksperimental dan sudah masuk uji klinis fase II pada kanker tiroid *radioiodine-refractory* yang tidak dapat direseksi.²¹ Beberapa molekul tirosin kinase inhibitor lain juga dapat digunakan sebagai terapi target (Tabel.3).²⁷

Tabel 3. Molekul pada uji pre-klik dan klinis sebagai inhibitor tirosine kinase²⁷

Komposisi	Nama Dagang	Struktur	Target	Uji Klinis
PP1	Zaleplon	Pyrazolopyrimidine	RET	-
PP2				
ZD6474	Vandetanib	Anilinoquinazoline	RET; VEGFR; EGFR	Fase II
RPI-1	-	Indolinone	RET; MET	-
SU5416	Sunitinib	Butanedioic acid	VEGFR-2; PDGFR; c-KIT; RET; CSF-1R	Fase II
SU11248				
ZD1839	Gefitinib	Anilinoquinazoline	EGFR	Fase II
BAY43-9006	Sorafenib	Bis-aryl urea	RAF-1; BRAF; VEGFR-2/-3; PDGFR-B; Flt-3; c-KIT; RET	Fase II
AMG706	Motesanib diphosphate	Diphosphate salt	VEGFR; PDGFR; KIT; RET	Fase II
AG-013736	Axitinib	Benzamide	RET; VEGFR; PDGFR; c-KIT	Fase II
XL184/XL880	-	-	VEGFR2; RET and MET	Fase III

RINGKASAN

Karsinoma papiler tiroid merupakan keganasan tiroid yang paling sering terjadi di antara keganasan tiroid lainnya. Patogenesis karsinoma papiler tiroid cukup erat kaitannya dengan

rearrangement RET/PTC, terutama pada karsinoma papiler tiroid yang disebabkan oleh radiasi pengion. RET/PTC1 dan RET/PTC3 merupakan tipe yang paling sering ditemukan pada karsinoma papiler tiroid. RET/PTC merupakan

chimeric gen hasil dari fusi RET terhadap lokus 5' gen mitranya yang dapat menginduksi dimerisasi dan aktivasi reseptor protein kinase dan menstimulasi berbagai jalur seluler yang terlibat pada pertumbuhan, proliferasi, pertahanan dan diferensiasi sel. Jalur-jalur tersebut termasuk *RAS/extracellular signal-regulates kinase* (ERK), *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K)/AKT, *p38 mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan *c-Jun N-terminal kinase* (JNK), aktivasi yang tidak terkontrol dari keempat jalur tersebut akan menyebabkan proliferasi dari sel folikuler tiroid dan berkembang menjadi keganasan.

Varian karsinoma papiler tiroid yang menunjukkan adanya *rearrangement* RET/PTC yaitu varian folikuler, *diffuse sclerosing, tall cell, cribriform-morular*, solid/trabekular dan onkositik. Masing-masing varian menunjukkan prognosis yang berbeda, namun sebagian besar memiliki prognosis yang baik. Peran RET/PTC terhadap prognosis karsinoma papiler tiroid masih harus diteliti lebih lanjut. Imunohistokimia dengan antibodi ret dan RT-PCR dapat digunakan untuk mendiagnosis *rearrangement* RET/PTC. Pengetahuan tentang patogenesis *rearrangement* RET/PTC pada karsinoma papiler tiroid diharapkan dapat menghasilkan suatu target terapi, sehingga penatalaksanaan karsinoma papiler tiroid lebih efektif dan dapat meminimalisasi efek samping pengobatan konvensional.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih saya ucapkan kepada kedua pembimbing saya, Endah Zuraidah, SSi, M.Epid dan dr. Agnes Stephanie, Sp.PA dan yang telah meluangkan waktu untuk membimbing saya hingga tinjauan pustaka ini selesai. Ucapan terima kasih juga saya ucapkan kepada rekan-rekan PPDS Patologi Anatomik yang telah memberikan masukan dan dukungan selama pembuatan tinjauan pustaka ini. Semoga tinjauan pustaka ini bermanfaat bagi kita semua.

DAFTAR PUSTAKA

1. Prescott JD, Zeiger MA. The RET oncogene in papillary thyroid carcinoma. American Cancer Society. 2015;2137-46.
2. Somasundar PS. Papillary thyroid carcinoma. Medscape. 2018 [cited 10 Maret 2018]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/282276-overview#a1>

3. Rosai J. Papillary thyroid carcinoma. In: Rosai J, Lyold R, Osamura R, Kloppel G, editors. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. Geneva, Switzerland: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017.81-9.
4. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary thyroid carcinoma variants. Head Neck Pathol. 2011;5:51-6.
5. Romei C, Ciampi R, Elisei R. A comprehensive overview of the role of the *RET* proto-oncogene in thyroid carcinoma. Nat Rev Endocrinol. 2016;12:192-202.
6. Miftari R, Topciu V, Nura A, Haxhibeqiri V. Management of the patient with aggressive and resistant papillary thyroid carcinoma. Med Arch. 2016;70:314-17.
7. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2017. 2017 [cited 10 Maret 2018]. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf>
8. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI (InfoDATIN). Stop kanker. 2015 [cited 10 Maret 2018]. Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-kanker.pdf>
9. Baloch ZW, LiVolsi VA. Etiology and significance of the "optically clear nucleus". Endocr Pathol.2002;13:289-99.
10. Rahbari R, Zhang L, Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity. Future Oncol. 2010;6:1771-9.
11. Baloch ZW, LiVolsi VA. Pathologic diagnosis of papillary thyroid carcinoma: today and tomorrow. Expert Rev Mol Diagn. 2005; 5: 573-84.
12. Harach HR, Ceballos GA. Thyroid cancer, thyroiditis and dietary iodine: a review based on the Salta, Argentina model. Endocr Pathol. 2008;19:209-20.
13. Santoro M, Carlomagno F, Melillo RM, Billaud M, Vecchio G, Fusco A. Molecular mechanisms of RET activation in human neoplasia. J. Endocrinol. 1999;22:811-19.
14. Pierotti MA, Arighi E, Degl'innocenti D, Borrello MG. RET activation in medullary carcinomas. In: Farid NR, editor. Molecular Basis of Thyroid Cancer. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2005.389-415.
15. Genetics Home Reference U.S. National Library of Medicine. RET gene. 2018 [cited

- 12 April 2018]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/RET#location>.
16. Santoro M, Melillo RM, Fusco A. RET/PTC activation in papillary thyroid carcinoma: European journal of endocrinology prize lecture. *Eur J Endocrinol*. 2006;155:645–53.
 17. Takahashi M. The GDNF/RET signaling pathway and human diseases. In: Hiscott J, editors. *Cytokine growth factor reviews*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2001.361-73.
 18. Wells SA, Santoro M. Targeting the RET pathway in thyroid cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15:7119-23.
 19. Biddinger PW. Medullary carcinoma. [cited 12 April 2018]. Available from: <https://basicmedicalkey.com/medullary-carcinoma-5/>
 20. Suzuki K, Mitsutake N, Saenko V, Yamashita S. Radiation signatures in childhood thyroid cancers after the Chernobyl accident: possible roles of radiation in carcinogenesis. *Cancer Sci*. 2014;106:127-133.
 21. Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular genetics of thyroid cancer: implications for diagnosis, treatment and prognosis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2008;8:83–95.
 22. Nikiforov YE. Molecular diagnostics of thyroid tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135:569-77
 23. Nguyen GK, Lee MW, Ginsberg J, Wragg T, Bilodeau D. Fine-needle aspiration of the thyroid: an overview. *Cyto Journal*. 2005; 2: 1-13
 24. Bychkov A. Thyroid cancer World Health Organization (WHO) Classification. *Pathology Outlines* [cited 15 Maret 2018]. Available from: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidwho.html>
 25. Cheung CC, Ezzat S, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL. Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol*. 2001;14:338-42
 26. Fusso A, Chiappetta G, Hui P, Rostan GG, Golden L, Kinder B, et al. Assessment of RET/PTC oncogene activation and clonality in thyroid nodules with incomplete morphological evidence of papillary carcinoma: a search for the early precursors of papillary cancer. *AJP*. 2002;160:2157-67
 27. Prazerez H, Torres J, Rodrigues F, Couto JP, Vinagre J, Sobrinho M, et al. How to treat a signal? current basis for RET-genotype-oriented choice of kinase inhibitors for the treatment of medullary thyroid cancer. *Journal of Thyroid Research*. 2011;1:1-10